

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 754 446 A2**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
22.01.1997 Bulletin 1997/04

(51) Int Cl.⁶: **A61K 7/42, A61K 7/48**

12 AOUT 2006

(21) Numéro de dépôt: **96401414.6**

(22) Date de dépôt: **26.06.1996**

(84) Etats contractants désignés:
BE DE ES FR GB IT NL

(30) Priorité: **20.07.1995 FR 9508818**

(71) Demandeur: **L'OREAL**
75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• **Simon, Pascal**
94400 Vitry sur Seine (FR)

- **Gagnebien, Didier**
92320 Chatillon (FR)
- **Leroy, Laurence**
78120 Rambouillet (FR)
- **Candau, Didier**
91570 Bièvres (FR)

(74) Mandataire: **Lhoste, Catherine**
L'OREAL,
D.P.I.,
90 rue du Général Roguet
92583 Clichy Cédex (FR)

(54) **Utilisation d'un agent antioxydant et/ou antiradicalaire dans une composition filtrante à usage cosmétique ou dermatologique**

(57) L'invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un agent antiradicalaire et/ou anti-oxydant ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A, dans une composition cosmétique ou dermatologique contenant au moins un filtre ultraviolet A,

en vue de protéger contre les rayons ultraviolets A la peau et/ou les cheveux, ce filtre et cet agent agissant en synergie pour conférer à la composition un indice de protection dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul.

EP 0 754 446 A2

le produit de l'excitation de l'oxygène moléculaire par les photons de la lumière.

Le radical anion superoxyde : il est le produit de l'addition d'un électron sur l'oxygène moléculaire. Il peut donner lieu à la production de radicaux libres très réactifs : les radicaux hydroxyles.

Le peroxyde d'hydrogène : non radicalaire mais qui peut donner lieu à la production de radicaux hydroxyles.

Le radical hydroxyle : il est très oxydant donc très réactif et le plus toxique pour les cellules.

On citera en outre les radicaux lipo-peroxydes qui sont les produits d'oxydation des lipides membranaires.

On citera également le fer extracellulaire qui, en réagissant avec le peroxyde d'hydrogène et le radical anion superoxyde accumulés en dehors de la cellule, va favoriser la production du radical hydroxyle.

Pour lutter efficacement contre les radicaux libres oxygénés et donc contre le photovieillissement, la demanderesse a recherché une association d'un filtre UVA avec une ou plusieurs molécules anti-oxydantes et/ou antiradicalaires, présentant un effet de synergie et notamment un indice de protection supérieur à celui du filtre seul alors que ces molécules anti-oxydantes et/ou antiradicalaires ne présentent aucune activité de filtration du rayonnement UVA.

De façon surprenante, la demanderesse a trouvé qu'en associant une ou plusieurs molécules ci-dessus avec un filtre UVA, on augmentait le pouvoir filtrant de ce dernier et en particulier son indice de protection (IP).

Le pouvoir filtrant dans le domaine des UVA est représenté par l'indice de protection, noté IP. La détermination de cet indice de protection UVA est basée sur la méthode d'évaluation de la pigmentation immédiate et persistante induite par les UVA (Persistent Pigment Darkening : PPD), décrite par Chardon et col. (Method for the UVA protection assessment of sunscreens based on residual immediate pigment darkening. 20th Annual Meeting of the American Society for Photobiology, Marco island, Florida (USA), June 20-24, 1992).

Certes, divers documents décrivent l'association de filtre et de molécules anti-oxydantes et/ou antiradicalaires. Ainsi, il est connu par le document US-A-4603046 d'utiliser la troxerutine pour améliorer le pouvoir de protection et d'hydratation d'une composition solaire contenant un filtre UV. Toutefois, ce document décrit que la troxerutine a des propriétés filtrantes ; elle ne fait donc pas partie des molécules indiquées ci-dessus.

Par ailleurs, il est connu par les documents suivants, des compositions solaires contenant en association un filtre UV et un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire n'ayant pas de propriété filtrante :

Le document FR-A-2687572 se rapporte à l'utilisation de flavonoïdes pour protéger la peau contre l'oxygène singulet, éventuellement dans des compositions solaires.

Le document EP-A-579078 décrit une composition solaire contenant un système antiradicaux libres à base de vitamine E et de 2-(dihydroéthyl)-2-hydroxy-6,10,14-triméthyl-pentadecane dont la présence améliore la pénétration ou la diffusion de la vitamine E.

Le document GB-A-2195244 décrit une composition solaire à base d'un dérivé de la rutine. Grâce à ce dérivé, la composition est photostable.

Le document EP-A-601698 se rapporte à une composition topique à base de tocophérol-ascorbate-phosphate et de filtres pour empêcher le vieillissement de la peau en inhibant la réticulation du collagène cutané.

Le document EP-A-280606 se rapporte à un système anti-oxydant à base d'ester d'ascorbyle, d'un complexant et d'un thiol, éventuellement associés à du tocophérol ou de l'acide caféique.

Le document FR-A-2666226 décrit une composition améliorée pour protéger la peau des radiations, comprenant l'association d'un filtre, d'un composant antiradicalaire et d'un composant anti-élastasique.

Le document FR-A-2708851 se rapporte à une composition cosmétique contenant des nanopigments et un agent anti-oxydant dont la présence empêche la peroxydation des lipides.

Le document JP-A-01-135887 décrit une composition solaire comprenant un dérivé de porphyrine et un chélateur, dont l'association permet d'éviter la dégradation photochimique du squalène de la peau et donc le vieillissement cutané.

Le document JP-A-61-215311 décrit une composition topique comprenant un filtre et un chélateur, ce dernier évitant la dégradation du produit.

Le document WO-A-94/04128 enseigne d'utiliser un chélateur pour traiter l'immunosuppression induite par radiation UVB.

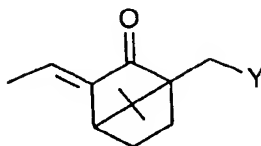
Le document WO-A-94/04131 décrit une composition solaire photostable comprenant un filtre UVB et un filtre UVA, et pouvant contenir les adjuvants habituels tels que des anti-oxydants.

Toutefois, ces divers documents n'enseignent pas que les agents anti-oxydants et/ou antiradicalaires peuvent améliorer l'indice de protection d'un filtre UVA.

Par ailleurs, le document EP-A-671160 se rapporte à l'utilisation d'acides sulfoniques comme agents pour lutter contre le vieillissement intrinsèque de la peau. Ce document ne concerne pas la protection solaire.

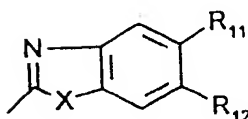
Le document EP-A-313305 décrit une composition photoprotectrice contenant des chélateurs ayant des propriétés filtrantes. Ce document ne suggère pas que des chélateurs sans propriétés filtrantes puissent élever l'indice de protection solaire des filtres UVA.

Le document DE-U-9104777 décrit une association de polyol, d'acide aminé et de chélateur, qui améliore la stabilité des compositions topiques, dont les compositions solaires. Toutefois, il n'enseigne pas que cette association puisse avoir une influence sur l'indice de protection solaire.



dans lequel Y représente -H ou -SO₃H ;

soit un groupement :



dans lequel :

R₁₁ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcoxy, linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ ou le radical -SO₃H, R₁₁ étant -SO₃H lorsque B = -H,

R₁₂ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcoxy, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ,

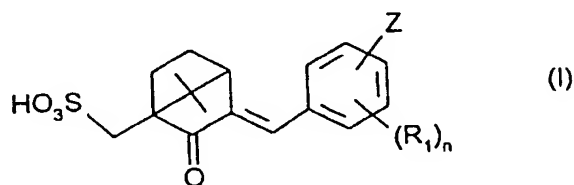
X est un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement -NR-, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ,

et dans laquelle au moins une fonction -SO₃H est éventuellement neutralisée.

La neutralisation d'une ou plusieurs fonctions peut être obtenue à l'aide d'une base généralement utilisée dans le domaine cosmétique comme la soude, la triéthanolamine, la potasse.

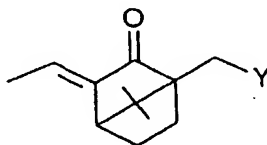
On peut citer comme exemples particuliers de composés de formule (a) les dérivés de formules (I), (II), (III) suivantes :

Formule (I) :



dans laquelle :

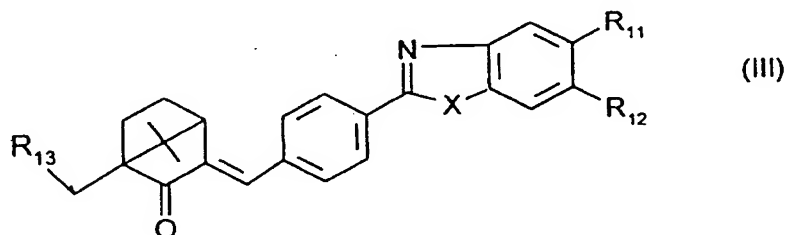
Z, de préférence en position para ou méta, désigne un groupement



à-dire le 4'-méthoxy 3'-sulfo-3-benzylidène camphre.

- R_2 désigne un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_3 et R_6 représentent H, R_4 et R_5 formant un radical méthylènedioxy, c'est-à-dire l'acide 3',4'-méthylènedioxy-3-benzylidène campho-10-sulfonique.
- R_2 représente un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_4 un radical méthoxy et les radicaux R_3 , R_5 et R_6 représentent H, c'est-à-dire l'acide 4'-méthoxy-3-benzylidène campho-10-sulfonique.
- R_2 représente un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_4 et R_5 sont tous deux un radical méthoxy et les radicaux R_3 et R_6 représentent H, c'est-à-dire l'acide 3',4'-diméthoxy-3-benzylidène campho-10-sulfonique.
- R_2 représente un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_4 est un radical n-butoxy et les radicaux R_3 , R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène, c'est-à-dire l'acide 4'-n.butoxy-3-benzylidène campho-10-sulfonique.
- R_2 représente un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_4 est un radical n-butoxy, R_5 est un radical méthoxy et R_3 et R_6 désignent tous deux un atome d'hydrogène, c'est-à-dire l'acide 3'-méthoxy 4'-n.butoxy-3-benzylidène campho-10-sulfonique.

Formule (III) :



dans laquelle :

- R_{11} désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcoxy, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ ou un radical $-\text{SO}_3\text{H}$,
- R_{12} désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcoxy, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ,
- R_{13} désigne un atome d'hydrogène ou un radical $-\text{SO}_3\text{H}$,
- l'un au moins des radicaux R_{11} et R_{13} désignant un radical $-\text{SO}_3\text{H}$,
- X est un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupement $-\text{NR}-$, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone environ.

On peut citer comme exemple particulier de composé de formule (III) : le composé dans lequel X désigne un radical $-\text{NH}-$, R_{11} désigne un radical $-\text{SO}_3\text{H}$, R_{12} et R_{13} désignent tous deux un atome d'hydrogène, c'est-à-dire l'acide 2-[4-(camphométhylidène) phényl] benzimidazole-5-sulfonique.

Les composés de structures (I), (II), (III) sont décrits dans le brevet US 4.585.597 et les brevets FR 2.236.515, 2.282.426, 2.645.148, 2.430.938, 2.592.380.

On peut citer comme autres exemples de dérivés du benzylidène camphre utilisables dans l'invention les composés de formule générale (b) suivante :

SOD d'origine végétale ou recombinantes.

De façon avantageuse, la composition de l'invention contient au moins un filtre UVA tel que l'acide benzène 1,4 [di(3-méthylidène-campho 10-sulfonique)], un chélateur de fer tel que le Dequest 2046 et un agent antilipo-peroxyde comme la vitamine E.

La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique telles que les solutions, les gels aqueux ou hydroalcooliques, les émulsions huile-dans-eau ou eau-dans-huile, et plus particulièrement les gouttelettes d'huile dispersées par des sphérules dans une phase aqueuse. Ces sphérules peuvent être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques. La composition de l'invention peut se présenter sous forme d'une crème, d'une pommade, d'une lotion ou d'un sérum.

Les huiles utilisables dans l'invention sont celles généralement utilisées dans les domaines concernés. Elles peuvent être végétales, minérales ou synthétiques, éventuellement siliconées et/ou fluorées.

L'invention peut également contenir des adjuvants hydrophiles ou lipophiles comme des gélifiants, des conservateurs, des opacifiants, des émulsifiants, des coémulsifiants, des neutralisants, des parfums et leurs solubilisants ou peptisants, des matières colorantes comme les colorants et les pigments, des charges, ainsi que des actifs lipophiles ou hydrophiles autres que les agents anti-oxydants et/ou antiradicaux libres et que les filtres chimiques absorbant dans l'ultraviolet A. En particulier, il est possible d'adjoindre à la composition des filtres UVB en vue d'éviter les coups de soleil lors de l'exposition des utilisateurs de cette composition aux rayons solaires.

Les quantités d'huile et d'eau sont généralement celles utilisées dans les domaines considérés et sont fonction de la forme galénique de la composition. Pour une émulsion huile-dans-eau ou une dispersion d'huile dans de l'eau par des sphérules lipidiques, l'huile peut représenter de 0,5% à 60% de préférence de 2 % à 40 % du poids total de la composition.

De même les adjuvants sont utilisés en quantité habituelle et peuvent représenter, au total, de 0,1 % à 20 % en poids. Leur quantité est fonction de leur nature.

La composition de l'invention peut être appliquée par voie topique sur toutes les parties du corps et du visage, y compris sur le cuir chevelu, les jambes et les mains.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour le traitement cosmétique des rides et/ou les ridules de la peau induites par un rayonnement ultraviolet A ainsi que pour protéger, hydrater et/ou raffermir la peau.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour lutter contre le vieillissement photo-induit.

L'invention a encore pour objet une utilisation de la composition définie ci-dessus pour dépigmenter la peau et/ou traiter cosmétiquement les taches cutanées dues au vieillissement, présentes sur le visage et/ou le corps, y compris les mains et le cuir chevelu ainsi que pour la préparation d'une crème destinée au traitement des taches de la peau d'origine pathologique.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour protéger la peau contre les radicaux libres.

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique et/ou dermatologique de la peau, consistant à appliquer sur la peau une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui suit, donnée à titre illustratif et non limitatif. Dans les exemples ci-après les compositions sont données en % pondéral.

Les tests suivants ont mis en évidence les avantages de la présente invention. Le but des tests a été de montrer l'aptitude des compositions de l'invention à la protection contre les radicaux libres.

A titre d'exemple, on a réalisé la composition (A) suivante :

émulsion huile-dans-eau avec alpha D,L tocophérol + ascorbyl glucoside + caféine + alpha glycosyl rutine + sel penta sodique de l'acide éthylène di-amine tétraméthylène phosphonique (Dequest 2046 de chez Monsanto) + superoxyde

EP 0 754 446 A2

Composition (C) > Composition (B) pour 40 % des sujets, avec 11% d'augmentation. L'alpha D, L tocophérol entraîne donc une augmentation de protection, supérieure à (B).

Composition (D) > Composition (B) pour 60 % des sujets, avec 7% d'augmentation. La caféine entraîne donc une augmentation de protection, supérieure à la composition (B).

Composition (F) > Composition (B) pour 20 % des sujets, avec 7% d'augmentation. L'alpha glycosyl rutine n'entraîne qu'une faible augmentation de la protection par rapport à la composition (B).

Composition (G) > Composition (B) pour 75 % des sujets, avec 15% d'augmentation. Le chélateur de fer entraîne donc une augmentation notable de la protection, par rapport à (B).

Composition (H) > Composition (B) pour 60 % des sujets, avec 13% d'augmentation. La superoxide dismutase entraîne donc une augmentation de protection, supérieure à la composition (B).

Seule la composition (E) donne une protection dans les UVA, inférieure à la composition (B). Ceci est lié au fait que l'ascorbyl glucoside n'a pas directement de propriétés antioxydantes ; il est utilisé dans l'invention comme régénérateur du radical tocophéryle.

EXEMPLE 1 : Crème eau-dans-huile anti-rides

Composition

A₁

- Acide stéarique 0,4 %
- Stéarate de polyéthylène glycol (40.OE) (émulsifiant) 3,5 %
- Mono,di,tri-palmitostéarate de glycéryle (émulsifiant) 3,0 %
- Myristate de myristyle (huile) 2,0 %
- Palmitate d'isopropyle (huile) 7,0 %
- Iso-paraffine (6-8 moles d'isobutylène) hydrogénée (huile) 6,5 %

A₂

- Cyclopentadiméthylsiloxane (huile) 5,0 %

B

- Eau déminéralisée stérilisée qsp 100 %
- Glycérol (hydratant) 3,0 %
- Mélange de chélateur de fer, de tocophérol, de SOD, d'ascorbyl glucoside et d'alpha glycosyl rutine 5,0 %
- Alcool éthylique absolu dénaturé 10,0 %
- Para-hydroxybenzoate de méthyle (conservateur) 0,2 %

C

- Acide téréphtalyldène di-camphosulfonique dans l'eau à 33 % 3,3 %
- Triéthanolamine (neutralisant) 0,7 %

Préparation de la phase A₁ + A₂

Les constituants de A₁ sont solubilisés à 80 °C. Lorsque le mélange est limpide, la température est abaissée à 65 °C et on ajoute A₂. Le mélange doit être limpide et homogène. On maintient la température de 65 °C.

Fabrication

Dans un bécher de fabrication, les constituants de B sont solubilisés à 85 °C-90 °C. Après vérification de la limpidité, la température est ramenée à 65 °C. On réalise l'émulsion, sous agitation, en versant (A₁+A₂) dans B. On poursuit le refroidissement sous agitation. A 40 °C on ajoute la phase C, toujours sous agitation, et on laisse refroidir à 20 °C sous agitation.

On obtient une crème blanche de soin pour protéger quotidiennement la peau des méfaits du rayonnement UV et empêcher la formation des rides et ridules photo-induites.

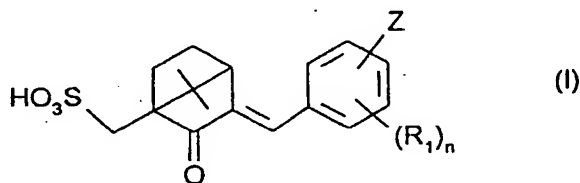
Fabrication

Les constituants de A sont homogénéisés à 70°C, ceux de B et ceux de C à la température ambiante. On réalise l'émulsion, sous agitation, en versant B dans A à 70°C. On refroidit sous agitation. A 40°C on ajoute la phase C, toujours sous agitation, et on laisse refroidir jusqu'à la température ambiante sous agitation.

On obtient une crème blanche de soin pour protéger quotidiennement la peau des méfaits du rayonnement UV.

R revendications

1. Utilisation d'au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A, pour conférer à une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A, un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent est un chélateur de fer.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition contient au moins un autre agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire, choisi parmi les agents antilipo-péroxyde, les composés régénérateurs de vitamine E oxydé, les agents antiradical hydroxyle, les agents anti-oxygène singulet et les agents antiradical anion supersoxyde et leurs associations.
4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre représente de 0,01% à 10% et de préférence de 0,1% à 5% du poids total de la composition.
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre est choisi parmi les filtres organiques et les pigments.
6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre est choisi parmi les pigments de titane ou de zinc.
7. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les pigments sont des nanopigments.
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre est choisi parmi les filtres organiques comportant au moins une fonction sulfonique éventuellement neutralisée.
9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre est un dérivé sulfoné ou sulfonaté du benzylidène camphre.
10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le filtre présente la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- Z désigne un groupement

EP 0 754 446 A2

de l'acide éthylène di-amine tétraméthylène phosphonique, de la superoxyde dismutase et de l'acide benzène 1,4 [di(3-méthylidène-campho 10-sulfonique)].

25. Utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour protéger la peau contre les radicaux libres.
26. Utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour lutter contre le vieillissement photo-induit.
27. Utilisation d'une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul, pour lutter contre les rides et/ou les ridules de la peau induites par un rayonnement ultraviolet A.
28. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition contenant, dans un milieu acceptable pour une application topique, au moins un filtre absorbant au moins le rayonnement ultraviolet A et au moins un agent anti-oxydant et/ou antiradicalaire ne présentant pas de propriété filtrante dans le rayonnement ultraviolet A et conférant à cette composition un indice de protection (IP) dans ce rayonnement ultraviolet A, supérieur à celui du filtre seul.

